

# la revue du praticien

**SUPPLÉMENT**  
**AU N° 5**  
MAI 2013  
TOME 63

## LES CAHIERS DU MÉDICAMENT

SOMMAIRE/SUMMARY

### Revue de presse

S1 ▣ **Du nouveau contre les neuropathies des chimiothérapies ?**

Richard Delarue

S2 ▣ **Symptômes urinaires peu invalidants de l'hypertrophie bénigne de la prostate : est-ce vraiment raisonnable de prescrire un médicament ?**

Richard Delarue

### Actualité du médicament

S3 ▣ **Extraits des récents points d'information de l'ANSM**

S7 ▣ **Derniers avis de la Commission de la transparence**

### Press review

S1 ▣ **Innovations against neuropathy after chemotherapies?**

Richard Delarue

S2 ▣ **Benign prostatic hyperplasia with shortly disabling urinary symptoms: is it really reasonable to prescribe medication?**

Richard Delarue

### News of medication

S3 ▣ **Excerpts from ANSM**

S7 ▣ **Last decisions of the Transparency Committee**

## Revue de presse

Richard Delarue

### Du nouveau contre les neuropathies des chimiothérapies ?

1. Smith EM, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-67.
2. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110:2110-8.
3. Kautio AL, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res.* 2009;29:2601-6.

**L**es neuropathies périphériques sont des effets indésirables fréquents des chimiothérapies cytotoxiques. Les principaux médicaments incriminés sont les taxanes, les sels de platine, les vinca-alcaloïdes et le bortézomib. Les douleurs induites peuvent persister plusieurs mois ou années après la fin de la chimiothérapie et avoir un impact important sur la qualité de vie des patients traités.

La duloxétine (Cymbalta), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, a une AMM dans les troubles dépressifs majeurs et l'anxiété généralisée, mais aussi dans le traitement de la neuropathie diabétique.

Une étude randomisée<sup>1</sup> a comparé en double aveugle son efficacité contre un placebo chez 231 patients ayant une neuropathie douloureuse secondaire à une

chimiothérapie (taxane ou sels de platine). Les patients recevaient un placebo ou de la duloxétine (30 mg la première semaine, puis 60 mg) selon un schéma séquentiel en *cross-over* : 5 semaines avec l'un des deux puis 3 semaines d'arrêt, puis de nouveau 5 semaines avec l'autre. Le critère de jugement principal était un score sur une échelle d'intensité de douleur à la sixième semaine.

L'efficacité symptomatique était significativement meilleure chez les patients traités par la duloxétine, avec 59 % des patients rapportant une amélioration contre 38 % dans le groupe placebo. Quel que soit le seuil analysé (en termes de pourcentage de diminution de la douleur), la duloxétine semble faire mieux que le placebo. Cette efficacité semble aussi un peu plus marquée chez les patients traités par sels de platine

que chez ceux traités par taxanes. L'impact est aussi positif sur les échelles de qualité de vie et d'activité quotidienne, ainsi que sur la consommation d'autres antalgiques. Il y a eu peu d'effets secondaires sévères (grade 3-4), et pas, à l'évidence, de différence entre la duloxétine et le placebo sur ce plan. Mais, étonnamment, plus de patients ont arrêté le traitement (duloxétine) que le placebo (12 *versus* 1 dans la première période) pour des raisons de tolérance.

Parmi les traitements évalués dans les neuropathies périphériques post-chimiothérapie, il s'agit de la pre-

mière étude randomisée montrant des résultats positifs. Ainsi, des études récentes n'avaient pas pu démontrer une efficacité de la gabapentine<sup>2</sup> ou de l'amytriptiline<sup>3</sup>, pourtant largement utilisées, dans cette indication. Il faut cependant souligner que la duloxétine a des effets secondaires qui peuvent aboutir à son arrêt prématuré. Côté positif, l'amélioration semble rapide, dès les 2 à 3 premières semaines, et il est donc possible d'arrêter rapidement un traitement qui ne serait pas efficace.

• RD

## Symptômes urinaires peu invalidants de l'hypertrophie bénigne de la prostate : est-ce vraiment raisonnable de prescrire un médicament ?

1. Toren P, Margel D, Kulkarni G, Finelli A, Zlotta A, Fleshner N. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109.

2. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.

**L**e traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate est essentiellement fondé sur l'utilisation des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase et/ou les  $\alpha$ -bloquants, le choix pouvant être guidé par le volume de la prostate. Les différentes études ayant démontré l'intérêt thérapeutique de ces classes de médicaments ont inclus des patients ayant des symptômes urinaires considérés comme significatifs et n'ont pas considéré la population des patients ayant une hypertrophie de la prostate et des symptômes peu invalidants, quantifiés de 0 à 7 selon le score international de sévérité.

C'est à cette population que s'est intéressée cette étude récemment publiée.<sup>1</sup> Un total de 1 617 hommes ont été inclus, ayant un score de sévérité inférieur à 7 (correspondant donc à des patients peu ou pas symptomatiques) et, en médiane, un volume prostatique élevé à 52 cm<sup>3</sup>. Les patients ont été traités par dutastéride (n = 792) ou un placebo (n = 825). Le groupe des patients traités par le dutastéride a eu d'une manière significative moins d'épisodes de rétention urinaire, moins de recours à une intervention chirurgicale pour cette hypertrophie, moins d'épisodes d'infection urinaire et moins fréquemment une aggravation du score de sévérité. En utilisant comme critère principal de jugement une association de ces 4 événements, le nombre de patients à traiter pour éviter un événement était de 6. Les prin-

cipaux effets secondaires associés au traitement étaient la dysfonction érectile et la diminution de la libido, suivis par la gynécomastie et la diminution du volume spermatique.

Cette analyse n'est en fait qu'une analyse secondaire de sous-groupe d'une étude dont le but était de démontrer le rôle de ce médicament sur la survenue d'un cancer de la prostate chez les patients ayant une hypertrophie bénigne,<sup>2</sup> étude qu'il est difficile de considérer comme positive, ce d'autant qu'il semble exister une augmentation de la morbidité cardiaque chez les patients traités. Cela limite donc le niveau de preuve des résultats présentés ici. Le problème de cette étude est parfaitement souligné dans la discussion : il est inhabituel en médecine de traiter des patients asymptomatiques alors que le problème médical à traiter ne met pas en danger la vie des patients. On peut rajouter que c'est d'autant plus difficile à accepter que le médicament en question a un impact réel sur la qualité de vie des patients, en particulier sur la vie sexuelle (troubles de l'érection chez 9 % des patients). Il n'y a donc rien de définitif dans cette étude, seulement une invitation à une discussion entre médecin traitant et patients dès la survenue de symptômes mineurs d'hypertrophie prostatique.

• RD